

(19)日本特許庁(J P)

(12)特 許 公 報(B 2)

(11)特許出願公告番号

特公平6-67853

(24) (44)公告日 平成 6 年(1994) 8 月31日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/36	F	7433-4C		
9/00	K	7329-4C		
47/36	C	7433-4C		
49/00	A	9164-4C		

発明の数 1 (全 6 頁)

(21)出願番号 特願昭61-233360

(22)出願日 昭和61年(1986)10月2日

(65)公開番号 特開昭62-181228

(43)公開日 昭和62年(1987)8月8日

(31)優先権主張番号 8 5 1 4 6 8 9

(32)優先日 1985年10月3日

(33)優先権主張国 フランス (FR)

(71)出願人 966999999

ラボラトワール メルク シャープ エ
ドームサブレ
フランス国, 75008 パリ, アヴエニュー
オシュ 3

(72)発明者 クロード マズエル

フランス国, 63200 リオム, リュ サン
ドン 119

(72)発明者 マリークレール フリテイル

フランス国, 63200 リオム, メネトロー
ル, ロ シヤン ベルナール 11

(74)代理人 弁理士 岡部 正夫 (外2名)

審査官 弘 義 雄二

(54)【発明の名称】 液体-ゲル相転移を起こすタイプの医薬組成物

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 生理学的液体と接触せしめられる医薬組成物において、

上記組成物が未ゲル化液体形態として授与せしめられ、しかもその場でゲル化するものであつて、この組成物が液体-ゲル相転移を起こすようなタイプの少なくとも1種の多糖類を水溶液中に含有し、上記生理学的液体のイオン強度に関する増加効果によつてその場でゲル化することを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】 組成物が眼科用組成物で、生理学的液体が涙液である、特許請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

【請求項3】 多糖類が微生物発酵により得られるものである、特許請求の範囲第1項又は第2項記載の組成物。

【請求項4】 微生物がシュードモナス・エロデアである、特許請求の範囲第3項記載の組成物。

2

【請求項5】 多糖類がその基本的四糖単位として-3)

-β-D-Glc-(1→4)-β-D-GlcA-(1→4)-β-D-Glc-(1→4)-α-L-Rhap-(1→を有し、該単位がそのβ-D-グリコピラノシル残基上で部分的にO-アセチル化されていても又はされていなくてもよい、特許請求の範囲第1項又は第2項記載の組成物。

【請求項6】 0.1~2.0重量%の多糖類を含有する、特許請求の範囲第1項~第5項のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】 張性調節剤を更に含有する、特許請求の範囲第1項~第6項のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】 張性調節剤がマンニトール又はソルビトールのような糖である、特許請求の範囲第7項記載の組成物。

【請求項9】 治療又は診断目的用に少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する、特許請求の範囲第1項~第8

(2)

特公平6-67853

項のいずれかに記載の組成物。

【請求項10】薬学的活性物質がチモロール又はその誘導体である、特許請求の範囲第9項記載の組成物。

【請求項11】0.1~2.5重量%の多糖類、並びに治療又は診断目的用の0.001~5重量%の少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する、特許請求の範囲第9項又は第10項記載の組成物。

【請求項12】薬学的活性物質が溶解状態にある、特許請求の範囲第1項~第11項のいずれかに記載の組成物。

【請求項13】薬学的活性物質が懸濁状態にある、特許請求の範囲第1項~第11項のいずれかに記載の組成物。

【請求項14】薬学的活性物質が乳化状態にある、特許請求の範囲第1項~第11項のいずれかに記載の組成物。

【請求項15】組成物が眼用組成物である、特許請求の範囲第1項~第14項のいずれかに記載の組成物。

【請求項16】組成物が注射用組成物である、特許請求の範囲第1項~第14項のいずれかに記載の組成物。

【請求項17】組成物が粘着適用用組成物である、特許請求の範囲第1項~第14項のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、イオン強度の増加効果により液体・ゲル相転移を起こすようなタイプの少なくとも1種の多糖類を水溶液中に含有する医薬組成物に関する。

本発明の医薬組成物は、イオン強度の増加効果により液体・ゲル相転移を起こすタイプに属する。

それらは特に生理学的液体と接触せしめられる。このため、転移は、生理学的液体が該組成物の張性よりも高い張性を有していることから、接触時に起こる。

本発明の組成物は特に眼用に使用されるが、生成するゲルが緩徐放出機能を有するようになる注射可能形態として、皮下もしくは筋肉注射により、又は粘膜接触用のガレスス (qalens) 形態としても使用される。

目に投与される薬物の大半は涙液により洗なわれる；このことは特に液体処方剤の場合にあてはまる。実質的に、この涙液により、投与量のうちのほんの少量だけが数分間角膜と接触するにすぎず、更に少量が目浸透するだけである。

かかる欠点を克服するために、粘稠溶液、ゲル、眼軟膏又は固体眼装着物 (implant) を用いることが知られている。

薬物放出に関する進歩は、これらガレスス形態の使用により、特に固体眼装着物を使用することにより進んできたが、これらによつて処方剤における活性元素量を大幅に減少させることができる。一方で、眼ローションによるものと匹敵する治療応答性を維持しているものの、但し、後者はより頻繁に投与されることを更に必要とする。

これら眼装着物のいくつかは並散により機能する。このように、例えば、「オキユサート (OKUSERT®)」系においては、結膜下に卵形レンズを1週間装着すると活性元

素を並散放出させることができるが、このレンズは使用後取外さなければならず、患者において障害の原因となる。

他は溶解により機能するが、この場合は眼装着物が可溶性又は自己崩壊性であるため（「ラクリサート (LACRISERT®)」系）、それらの作用期間は著しく短縮される。すべての場合において、固体眼装着物は、多数の患者がこの眼装着物で代表される固体物の結膜円蓋への装着に耐えることに困難性を感じるという大きな欠点を有している。

この問題を解決するためには、室温では液体で、ヒト体温では半固体形となるガレスス形態が使用可能である。このような放出（送達）系は米国特許4,188,373号明細書に記載されており、そこでは「プルロニック・ポリオールズ (PLURONIC® pol-ols)」の使用について提案している。

これら「プルロニック・ポリオールズ」は熱的にゲル化するポリマー類であつて、そこにおけるポリマー濃度は所望の液体・ゲル転移温度に応じて選択される。

しかしながら、市販の「プルロニック・ポリマー類」においては、適切な堅さのゲルを得、生理的温度、即ち25℃~36℃の範囲に転移温度を維持することは困難である。

同様に、カナダ特許第1,072,413号明細書は治療剤又は他の薬剤（ポリキサマー (poloxamer)）を含有した系について記載しており、該系のゲル化温度は添加剤の使用により室温以上に設定されている。

熱的ゲル化系は、例えば、包装又は貯蔵中環境温度の上昇によつて投与前にゲル化する危険性をはじめとし、多くの欠点を有している。

メルク社 (Merck & Co) の米国特許第4,474,751号明細書は、ゲルの熱的ゲル化に基づき薬物を放出する他の系に関するものであるが、これらの系では非常に大量のポリマー類を必要とし、しかもこれは常に目が十分に耐え得るようなものではない。

本発明は生理学的液体と接触せしめられる医薬組成物に関するが、該組成物は未ゲル化液体形態で投与せしめられ、しかもその場でゲル化するものであつて、該組成物は液体・ゲル相転移を起こすようなタイプの少なくとも1種の多糖類を水溶液中に含有し、上記生理学的液体のイオン強度に関する増加効果によつてその場でゲル化することを特徴とする。

本発明の好ましい医薬組成物は眼科用組成物であつて、生理学的液体は涙液である。このように、本発明は眼用組成物の投与に際してのこれら具体的問題を克服するものである。

実際に、目に投与される前に液体形態をとる組成物は液体・ゲル相転移を起こし、したがつて目に投与されると、この場合には涙液である生理学的液体のイオン強度のために、液相からゲル相に変化する。

(3)

特公平6-67853

5

この新規な眼科用組成物はいくつかの理由から驚くべきほどの有利な形態をしている。特に、涙液の存在はゲル生成を誘導するためには必要であるため、溶液が目の外に偶発的にこぼれた場合はゲル生成が起こなわれなくなる。更に、熱的ゲル化系とは対照的に、環境温度が上昇しても貯蔵中に溶液のゲル化が生じることがない。更に、使用されるポリマーは熱的ゲル化を伴う系において使用されるものよりも10〜100倍低い温度でゲルを生成することができる。したがって、十分目が耐えられるのである。

最後に、これら組成物が薬学的活性物質を含有する場合、このような放出（送達）系は、生成物の大きな生物学的利用能、持続性の活性元素濃度、及び緩徐な放出系における有利性を保持することを可能ならしめる。更に、既にゲル化したか又は半固体の組成物の場合は、特にそれらが多用容器から取出されるならば、それらを容積測定手段によつて投与することは不可能である。再現可能な量でこれらを投与するためには、重量測定手段を用いなければならない。

本発明の組成物は、一方では、液体眼科用組成物の有利性、即ち容積測定手段による活性物質の再現可能かつ正確な投与をなすという有利性と、他方では、堅いか又は半固体のゲル形態の系においては活性物質の放出に関して公知の有利性とを備えている。

本発明の組成物は、したがって、単純な液体組成物に特有の活性物質の損失という欠点もなければ、固体装着物系における不快な面もなく、最後に、ゲル化したか又は半固体の組成物に伴う投与上の困難性もない。

出願会社は、イオン強度の増加効果により液体・ゲル相転移を起こし、しかも特に本発明において適切であるようなタイプの多糖類水溶液は、微生物の発酵によつて得られる多糖類溶液であることを明らかにした。

したがって、本発明によれば、シユードモナス・エロデア（*Pseudomonas elodea*）細菌により合成され、かつゲランゴム（*gellan*）という名称で知られる細胞外陰イオン系ヘテロ多糖類が使用されることが好ましい。この多糖類はケルコ社（KELCO & CO.）で製造されており、培地及び食品産物におけるゲル化剤として既に使用されている。このヘテロ多糖類の構造は下記四角線添え単位：

$$\begin{array}{c} \text{---}3\text{---}\beta\text{---D-Glc---}(1\rightarrow4)\text{---}\beta\text{---D-GlcA---}(1\rightarrow4)\text{---}\beta\text{---D-Glc---}(1\rightarrow4)\text{---}\alpha\text{---L-Rhap---}(1\rightarrow \\ \text{からなり、その}\beta\text{---D---ゲルコポラノース（}\beta\text{---D---Glc）残基上において一部O---アセチル化されているも又はされていないこともよい。} \end{array}$$

天然及び脱アセチル化型のこのような多糖類の製造法は特にニュージャージー州ラウウェイのメルク社の米国特許第4,326,053号及び第4,326,052号明細書に記載されており、それらの構造はジャンソン・アンド・リンドバーグ、カルボヒドレート・リサーチ、第124巻、1983年、

6

第135-9頁（JANSSON & LINDBERG, Carbohydrate Research, 124 (1983) 135-9）に特に記載されている。

本発明によれば、ゲランゴム、特に低アセチル透明品のゲランゴムである商品名ゲルライト（ゲルライト（Gelrite®））として公知の製品を約0.1〜約2.0重量%含有した水溶液は、低イオン強度時には粘糊であるが、イオン強度が増加した場合、即ちこの水溶液が目投与された場合に液体・ゲル転移を起こす。ゲルの堅さはポリマー濃度を調節することによつて修正することができる。

ゲランゴム製品は、より高いイオン強度の媒体中におかれると、液体から固相に変化する性質を有するだけではなく、本発明によれば更に2つの有利な性質をも有している。

実際に、水溶液中のゲルライトはチキントロピー（第1図）及び熱可塑性（第2図）を有している。

これら2つの性質は、目に投与する前に試料を振るか又はわずかに加温することによつて、その流動性の増加を可能ならしめる。

このように出願会社は、陽イオン水中にゲルライト0.4重量%を含有した溶液を25μと滴下することにより、ウサギの目の中でのゲル生成を証明した。

本発明の眼科用組成物は、それらが様々な適用例における如く、例えば目を十分に湿潤させ続けるために（乾燥眼症候群の治療）使用することができる。

更に、本発明の眼科用組成物は、治療及び/又は診断目的で与えられるいずれかの薬学的活性物質を目に投与することに特に適しているようである。したがって、本発明は、治療又は診断目的のために少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する医薬組成物に関する。

薬学的活性物質としては、1種以上の薬物及び/又は1種以上の診断剤が知られている。いずれの活性物質も本発明の組成物から放出され得る。活性物質は水溶性のものから選択されることが好ましいが、数種の活性物質は本発明の多糖類水溶液中において他のものよりも大きな溶解性を示す。更に、活性物質は多糖類水溶液中において懸濁状態で又は溶解状態で（例えば、油滴乳剤、複合脂質物質、リポソーム）存在することができる。したがって、本発明は、多糖類水溶液中において溶解、懸濁又は乳化状態にある少なくとも1種の活性物質を含有する眼科用組成物に関する。

本発明で使用する好ましい薬学的活性物質はチモロール又はその誘導体の1種である。

チモロールは単独で又は他の薬学的活性剤と組合せて使用することができる。

本発明は、好ましくは約0.1〜約2.0重量%の上記多糖類及び約0.001〜約5重量%の少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する眼科用組成物に関する。

水性ゲランゴム溶液の量は、適切なゲル粘稠度を得、しかもこれら眼科用組成物の製造プロセス中に適用される無菌操作によつて発生する損失を償うことを可能ならしめ

(4)

特公平6-67853

7

る。

他の添加剤も本発明の眼用組成物に含有されていてもよい。これらには、特に、目に局所適用するのに適した他のポリマー類、目に授与するのに適した値にpHを調節するため少量の酸又は塩基、非イオン系張性調節剤、界面活性剤、細菌汚染を抑制するための薬剤、又は例えば、活性物質を溶解又は安定化させるための他の添加剤、又は処方に際して補助するいずれかの他の添加剤がある。必要であれば、例えば本発明の組成物中に含有されるイオン化活性物質のゲル誘導効果は、処方剤中に適切なイオン対形成剤を加えることによつて中和することができる。

例えば、本発明のゲルライト溶液中に0.1mg/mlの塩化ベンザルコニウムを加えることにより誘導されるわずかなゲル化効果は、少量の酢酸を加えて排除することができる。出願会社は更に、本発明のゲルライト溶液が各種経眼液及びポテンシカルイオン対形成剤のような他の処方成分と相溶性があることも証明した。

実施例中にみられるように、マンニトールは、ゲル化性を変化させることなく媒体の張性を調節するために、本発明の組成物において使用することができる。

他の張性調節剤、例えばソルビトール又はいずれかの糖が使用されてもよい。

目にそれらを授与するために、本発明の眼用組成物は、点眼器又は例えば所謂「オクメータ (OQUETER®)」系のような滴下授与用のいずれかの慣用的で手段により、液体形態で授与される。

本発明の組成物は、眼用ローションとして通常の方法により、目の外部における下結膜凹蓋に授与することができる。

例えば、眼用組成物を約2.5mg含有した液体組成物の滴下により、約0.0025mg〜約1.25mgの活性物質を授与することができる。

本発明の医薬組成物において使用される活性物質、薬物又は診断剤は、患者がかかっている病気の治療及び/又は採用が望まれる診断方法に適していることが好ましい。

例えば、患者が緑内障にかかっている場合は、好ましくはチモロール又はその誘導体の1種のようなβ-遮断剤たる活性物質が選択される。

毒性研究ではゲランゴムの改良な耐性を明らかにしている：ラットによる急性経口毒性試験では、50%致死量 (LD50) が9000mg/kg以上であることを示し；吸入した場合の急性毒性試験では、各目濃度6.09mg/lで4時間ラットを放置しても10匹の動物群においていずれの動物の死も起こしておらず、このことは50%致死濃度 (LC50) が6.09mg/l以上であることを示している。

ウサギにおけるドレイズ型 (DRAIZE-type) 眼刺激試験では、製品が眼刺激物ではないことを示している。

これらの組成物が活性物質を含有している場合は、活性

8

物質を放出するような系の目的は、物質の生物学的利用能を増加せしめ、この物質の濃度を持続させることにある。

本発明の眼用組成物によつて授与することができる薬物又は診断剤としては、例えば下記のもの挙げられる：抗菌性物質：例えば、セホキシチン、n-ホルムアミドイルチエナマイシン及び他のチエナマイシン誘導体のようなβ-ラクタム抗生物質、テトラサイクリン類、クロラムフェニコール、ネオマイシン、カルベニシリン、コリスチン、ペニシリンG、ポリミキシンB、バンコマイシン、セファゾリン、セファロリジン、チブローファミジン、グラミシジン、バシトラジン及びスルホンアミド類；ゲンタマイシン、カナマイシン、アミカシン、シノミシン及びトブラマイシンのようなアミノグリコシド抗生物質；

ナリジキシチン酸及びその類縁体：例えば、ノルフロキサシン及びフルオロアラニン/ベンチジドン抗菌剤混合物、ニトロフラゾン類及びその類縁体；

抗ヒスタミン剤及びうつ血除去剤：例えば、ピリラミン、クロルフェニラミン、テトラヒドラジン、アンタゾリン及びその類縁体；

抗炎症剤：例えば、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、メドリゾン、フルオロメトロン、プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、インドメタシン、スリンダック、その塩類及びその相当するスルフィド類、及びその類縁体；

縮瞳剤及び抗コリン作用剤：例えば、エコチオフェート、ピロカルピン、サリチル酸フィソスチグミン、ジシプロピルフルオロホスフェート、エビネフリン、ジシバロイルエビネフリン、ネオスチグミン、ヨウ化エコチオフェート、臭化デメカリウム、塩化カルバモイルコリン、メタコリン、ベタネコール及びその類縁体；

散瞳剤：例えば、アトロピン、ホマトロピン、スコポラミン、ヒドロキシアンファエタミン、エフェドリン、コカイン、トロピカミド、フェニレフリン、シクロペントレート、オキシフェノニウム、ユーカトロピン及びその類縁体；

目の病気及び障害の治療に使用される他の薬物：例えば、チモロール、特にそのマイレン酸塩及びR-チモロール及びチモロールもしくはR-チモロールとピロカルピンとの混合物のような抗緑内障薬物、並びに他の多くのアドレナリン作用剤及び/又は拮抗剤；エビネフリン及びエビネフリン塩合体、又は重酒石酸塩、ホウ酸塩、塩酸塩及びジシバロリン誘導体のようなプロドラッグ、及びグリセロール、マンニトール、尿量のような高浸透圧性薬物；アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、2-(p-ヒドロキシフェニル)チオ-5-チオフェンシルホンアミド、5-ヒドロキシ-2-ベンゾチアゾールスルホンアミド

(5)

特公平6-67853

9

及び6-ヒバロイルオキシ-2-ベンゾチアゾールスルホンアミドのような炭酸脱水酵素阻害剤；

駆虫性化合物及び／又は抗原生動物化合物：例えば、イベルメクチン、ピリメタミン、トリスルファピジミジン、クリンダマイシン及びコルチコステロイド製剤；
抗ウイルス活性を有する化合物：例えば、アシクロビル、5-インド（icdo）-2'-デオキシウリジン（IDU）、アデノシンアラビノシド（Ara-A）、トリフルオロチミジン、インターフェロン及びポリI:Cのようなインターフェロン誘導剤；

抗真菌剤：例えば、アムホテリシンB、ニスタチン、フルシトシン、ナタマイシン及びミコナゾール；

麻酔剤：例えば、エチドカインコカイン、ベンキシネート、塩酸ジブカイン、塩酸ジクロニン（dyclonine）、ナエバイン、塩酸フェナカイン、ピペロカイン、塩酸プロバカイン、塩酸アトラカイン、ヘキシルカイン、プピバカイン、リドカイン、メピバカイン及びプリロカイン；

眼用診断剤：例えば、

a) フルオレセインナトリウムのような網膜試験用診断剤；

b) フルオレセイン及びローズベンガルのような結膜、角膜及び涙器試験用診断剤；及び

c) メタコリン、コカイン、アドレナリン、アトロピン、ヒドロキシアフェタミン及びヒロカルピンのような異常瞳孔反応試験用診断剤；

外科的補助剤用眼用剤：例えば、 α -キモトリプシン及びヒアルロニダーゼ；

キレート剤：例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）及びデフェロキサミン；

免疫抑制剤及び代謝拮抗剤：例えば、メソトレキセート、シクロホスファミド、6-メルカプトプリン及びアザチオプリン；上記化合物の混合剤、例えば硫酸ネオマイシン及びリン酸デキサメタゾンナトリウムの組み合わせのような抗生物質／抗炎症剤混合剤、並びにマレイン酸チモロール及びアセクリジン混合剤のような膜内障も合わせて治療するための混合物。

一般に、目が放出する涙は活性物質を告釈し、しかも従来の液体溶液から授与される活性物質量を極めて急速に減少させる。

イオン強度の増加効果により液体・ゲル相転移を起こすようなタイプの多糖類を本発明に従い水溶液中に含有する組成物は、急速には希釈されず、組成物中に溶解又は懸濁された活性物質の持続的放出を可能ならしめる。

（このためには、処方剤の従イオン強度はできるだけ低く保たれていなければならない。）本発明の組成物により可能となるこの持続的滞留時間は、涙膜中における活性物質の濃度をより有効なレベルに保たせるようになる。

本発明の組成物を目に滴下した後における活性物質の持

10

続的滞留を証明するための試験、更には本発明の他の特徴及び利点については、下記の本発明を説明する実施例及び図に示されている（％は重量％である）。

実施例1

単剤眼用組成物

	溶液1	溶液2	溶液3
ゲルライト	0.6%	0.6%	0.2%
塩化ベンザルコニウム	0.01%	0.005%	—
マンニトール	4%	4%	—
100%にするために十分量の水	100%	100%	100%

実施例2

チモロール放出（送達）用組成物

	溶液1	溶液2	溶液3
マレイン酸チモロール	0.34%	0.65%	0.34%
ゲルライト	0.6%	0.6%	0.6%
塩化ベンザルコニウム	0.01%	0.01%	—
マンニトール	4%	4%	4%
100%にするために十分量の水	100%	100%	100%

実施例3

リン酸デキサメタゾン放出（送達）用組成物

	溶液1	溶液2	溶液3
リン酸デキサメタゾン	0.1%	0.05%	0.1%
ゲルライト	0.6%	0.3%	0.6%
塩化ベンザルコニウム	0.01%	0.01%	0.01%
マンニトール	4%	4%	4%
100%にするために十分量の水	100%	100%	100%

実施例4

目の中での活性物質の持続的存在を証明するために、本発明の組成物中に含有される活性物質の点眼後において、比較試験を実施した。

蒸留水中又は0.5%ゲルライト含有ビヒクル中のフルオレセイン溶液を点眼後、ウサギの結膜囊からのフルオレセインの消失を、遠紫外線により観察した。

水溶液で処理された目では、フルオレセインは点眼後3時間も滞留していなかったが、ゲルライト含有ビヒクルで処理された目においては、フルオレセインは点眼後5時間を経ても残留している。

実施例5

チモロール放出（送達）用組成物

実施例2の溶液1におけるチモロール生物学的利用能に関するデータを得るための研究を実施する。非断群アルビノ（Albino）ウサギの体液中におけるチモロール濃度を評価する。各々チモロール0.25%を含有したゲルライト処方剤（実施例2溶液1）及びチモブチック（Tmoptin[®]）市販溶液を1回で50 μ l点眼投与し、比較する。ゲルライト溶液を3種のゲルライトポリマーの異なるロットにて調製した。

得られた結果は下記表に示されている。

(5)

特公平6-67853

11

12

体液中のチモローン濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ゲルライト処方剤

点眼後の時間(分)	ロット 001	ロット 002	ロット 003	平均ゲルライト	$\pm\text{S.E.M. (N)}$ チモブテック
30	$4.1 \pm 0.6(8)$	$3.0 \pm 0.3(20)$	$3.2 \pm 0.4(8)$	$3.4 \pm 0.2(36)$	$1.1 \pm 0.1(20)$
60	$2.3 \pm 0.4(8)$	$2.9 \pm 0.3(20)$	$3.0 \pm 0.2(8)$	$2.7 \pm 0.2(36)$	$0.9 \pm 0.3(18)$
120	$1.1 \pm 0.2(4)$	$1.6 \pm 0.2(18)$	$1.1 \pm 0.1(8)$	$1.3 \pm 0.03(28)$	$0.4 \pm 0.05(8)$
180	$1.0 \pm 0.2(4)$	$0.8 \pm 0.1(16)$	$0.6 \pm 0.05(8)$	$0.8 \pm 0.06(28)$	$0.3 \pm 0.04(12)$

注: S.E.M. = 平均値の標準誤差

N = 試験された目の個数

本発明は上記実施例に限定されない; 本発明の組成物はそれらを適用するためにすべての医薬組成物において使用され、生理学的液体と接触せしめられる。

このように、本発明は更に、皮内又は筋肉注射用としての注射可能な組成物及び粘膜と接触せしめるための外部局所用組成物にも関する。

【図面の簡単な説明】

第1図は、20℃におけるゲルライトの0.6%水溶液の流動学的性質について示すものである(剪断応力 (Pa) 対*

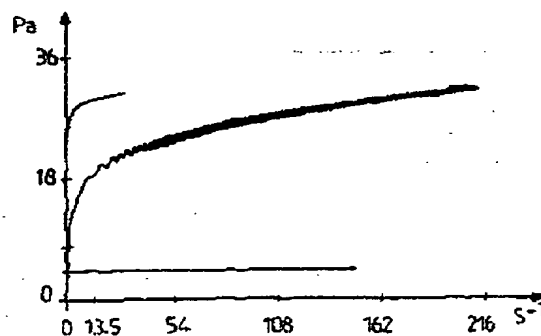
10* 剪断速度 (sec^{-1}))。

第2図は、30%希釈後における下記0.6%ゲルライト溶液の(一定の剪断速度 86sec^{-1} における(剪断応力 (Pa) 対温度 (℃) 特性を示すものである:

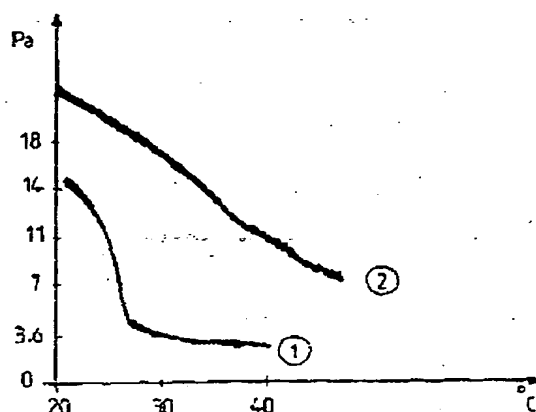
- 1) 蒸留水中;
- 2) 擬似涙液中;

この後者の第2図2)の場合は、擬似涙液中でのゲルライトの希釈による粘性の増加について示すものである。

【第1図】



【第2図】



特公平6-67853

【公報種別】特許法（平成6年法律第116号による改正前。）第64条の規定による補正

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成10年（1998）3月18日

【公告番号】特公平6-67853

【公告日】平成6年（1994）8月31日

【年号号数】特許公報6-1697

【出願番号】特願昭61-233369

【特許番号】2128172

【国際特許分類第6版】

A51K	47/36	F	7433-4C
	9/00	K	7329-4C
	47/36	C	7433-4C
	49/00	A	9454-4C

【手続補正書】

1 「特許請求の範囲」の項を「1 涙液と接触せしめられる医薬組成物において、

上記組成物が未ゲル化液体形態として投与せしめられ、しかもその場でゲル化するものであって、この組成物が液体-ゲル相転移を起こすようなタイプの少なくとも1種の多糖類を水溶液中に含有し、上記涙液のイオン強度に関する増加効果によってその場でゲル化することを特徴とする眼科用組成物。

2 多糖類が微生物発酵により得られるものである、特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3 微生物がシュードモナス・エロチアである、特許請求の範囲第2項記載の組成物。

4 多糖類がその基本的四糖単位として $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 \rightarrow 4)- β -D-GlcpA-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glcp-(1 \rightarrow 4)- α -L-Rhap-(1 \rightarrow を有し、該単位がその β -D-グリコピラノシル残基上で部分的にO-アセチル化されていても又はされていなくてもよい、特許請求の範囲第1項記載の組成物。

5 0.1~2.0重量%の多糖類を含有する、特許請求の範囲第1項~第4項のいずれかに記載の組成物。

6 張性調節剤を更に含有する、特許請求の範囲第1項~第5項のいずれかに記載の組成物。

7 張性調節剤がマンニトール又はソルビトールのような糖である、特許請求の範囲第6項記載の組成物。

8 治療又は診断目的用に少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する、特許請求の範囲第1項~第7項のいずれかに記載の組成物。

9 薬学的活性物質がチモロール又はその誘導体である、特許請求の範囲第8項記載の組成物。

10 0.1~2.0重量%の多糖類、並びに治療又は診断目的用の0.001~5重量%の少なくとも1種の薬学的活性物質を含有する、特許請求の範囲第8項又は第9項記載の組成物。

11 薬学的活性物質が溶解状態にある、特許請求の範囲第1項~第10項のいずれかに記載の組成物。

12 薬学的活性物質が懸濁状態にある、特許請求の範囲第1項~第10項のいずれかに記載の組成物。

13 薬学的活性物質が乳化状態にある、特許請求の範囲第1項~第10項のいずれかに記載の組成物。」と補正する。